

NEW ALKYL SUBSTITUTED GLYCINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**Publication number:** JP11147895**Publication date:** 1999-06-02**Inventor:** ANAMI HIDEKI; OKAMOTO YOSHINORI; MORIHIRA KOICHIRO; YONETOKU YASUHIRO; TERAJ YOSHIYA; TAKEUCHI MAKOTO**Applicant:** YAMANOUCI PHARMA CO LTD**Classification:**

- International: C07D521/00; A61K31/41; A61K31/415; A61K31/42; A61K31/425; A61K38/00; A61P1/00; A61P1/16; A61P3/08; A61P9/00; A61P13/02; A61P15/00; A61P17/00; A61P25/28; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; C07K5/065; C07D521/00; A61K31/41; A61K31/415; A61K31/42; A61K31/425; A61K38/00; A61P1/00; A61P3/00; A61P9/00; A61P13/00; A61P15/00; A61P17/00; A61P25/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; C07K5/00; (IPC1-7): C07K5/065; A61K31/41; A61K31/415; A61K31/42; A61K31/425; A61K38/00; C07D521/00

- European:**Application number:** JP19970311994 19971113**Priority number(s):** JP19970311994 19971113[Report a data error here](#)**Abstract of JP11147895**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new alkyl substituted glycine derivative comprising a specific alkyl-substituted glycine derivative, having inhibiting activities against interleukin 1 β converting enzymes(ICE) and useful as a therapeutic composition, etc., for chronic articular rheumatism, encephalitis, inflammatory bowel diseases, pancreatitis, etc. **SOLUTION:** This new alkyl-substituted glycine derivative (salt) is represented by formula I [R1 is a group represented by the formula R11 -B-CO (R11 is H, an aryl or a heteroaryl; B is a lower alkylene, a lower alkenylene or the like) or the like; AA is a (substituted) α -amino acid residue or the like; (n) is 0-2; (m) is 105; R2 is H, OH, a lower alkyl, a lower alkenyl, an aryl, a heteroaryl, amino or the like, R3 is represented by formula II [R31 is represented by the formula NR35 R36 (R35 is H, a lower alkyl or an aryl; R36 is H, OH, a lower alkyl, an aryl or the like); R32 is H, heteroaryl or the like; R33 is H or a lower alkyl]] or the like] and is obtained by carrying out a method for amidating reaction of a carboxylic acid compound represented by formula III with an amine compound represented by formula IV (Rx and Ry are each a protecting group; Rz is R32 or the like), then removing the protecting groups, oxidizing the hydroxyl group or the like.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-147895

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月2日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 K 5/065

C 0 7 K 5/065

A 6 1 K 31/41

A A M

A 6 1 K 31/41

A A M

31/415

A B A

31/415

A B A

A B G

A B G

A B N

A B N

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-311994

(22) 出願日

平成9年(1997)11月13日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 阿南 秀基

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 岡本 芳典

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 森平 浩一郎

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外2名)

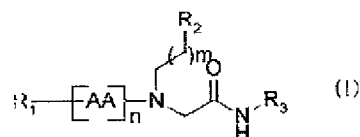
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規アルキル置換グリシン誘導体及び医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 I C E 阻害作用を有し、慢性関節リウマチ、脳炎、炎症性腸疾患、膵炎などに有用な新規アルキル置換グリシン誘導体又はその塩、及びそれらを有効成分とする医薬の提供。

【解決手段】 下記一般式 (I) で示される新規アルキル置換グリシン誘導体又はその塩また、それらを有効成分とする医薬。



(式中、

R_1 : $R_{11}-B-CO-$ 、又は $R_{11}-B-SO_2-$ 基

R_{11} : 水素原子、アリール、又はヘテロアリール基

B : 低級アルキレン、低級アルケニレン、-低級アルキレン-O-、又は-低級アルケニレン-O-基

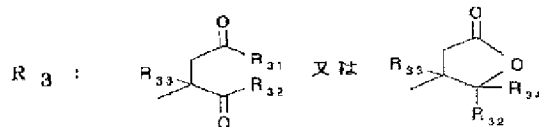
AA : 置換されていてもよい α -アミノ酸残基、又は  で示される基

D環 : 芳香族炭化水素環、シクロアルカン、又は、飽和或いは不飽和ヘテロ環

n : 0-2の整数

m : 1-5の整数

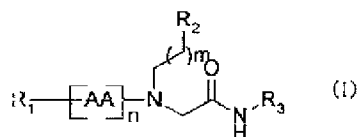
R_2 : 水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニルなど



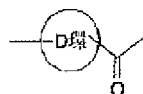
【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(I)で示されるアルキル置換グリシン誘導体又はその塩

【化1】



AA: 置換されていてもよい α -アミノ酸残基、又は



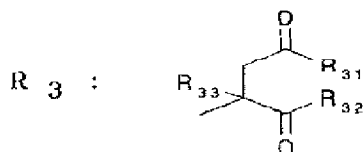
で示される基

D環: 芳香族炭化水素環、シクロアルカン、又は、飽和
或いは不飽和ヘテロ環

n: 0-2の整数

m: 1-5の整数

R₂: 水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アル



R₃₁: -NR₃₅R₃₆、又は-O-R₃₈基

R₃₂: 水素原子、ヘテロアリール、低級アルキル、-
O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-アリール又は
-CH₂-X-R₃₉基

R₃₃: 水素原子、又は低級アルキル基

R₃₄: ヒドロキシ、-O-低級アルキル、又は-O-
低級アルキレン-アリール基

R₃₆: 水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、-O-
低級アルキル、アリール、-低級アルキレン-アリール、
-O-アリール、-O-低級アルキレン-アリール、
又は-SO₂-R₃₇基

R₃₇: 低級アルキル、アリール、又は-低級アルキレン-
アリール基

R₃₈: 水素原子、アルキル、アリール、-低級アルキレン-
アリール、又はヘテロアリール基

R₃₉: 水素原子、アルキル、アリール、ヘテロアリール、
-CO-低級アルキル、-CO-アリール、-SO₂-R₃₇、
-P(O)-(R₃₇)₂、又は脂環式基

X: 結合、酸素原子、硫黄原子、又はNR₄₀

R₃₅及びR₄₀: 水素原子、低級アルキル、又はアリール基)

【請求項2】請求項1記載のアルキル置換グリシン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬

【0001】

【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なIL-1 β 変換酵素阻害剤として有用なアルキル置換グリシン誘導体及びその塩並びに医薬に関する。

(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R₁: R₁₁-B-CO-、又はR₁₁-B-SO₂-基

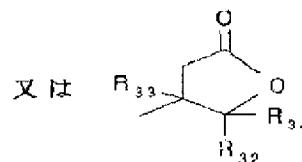
R₁₁: 水素原子、アリール、又はヘテロアリール基

B: 低級アルキレン、低級アルケニレン、-低級アルキレン-O-、又は-低級アルケニレン-O-基

【化2】

ケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシル、又は低級アルキル-O-CO-基

【化3】



【0002】

【従来の技術】インターロイキン1(以下IL-1と略称する)は活性化単球より主に産生される炎症性蛋白であり、多様な働きをするサイトカインである。たとえば、マクロファージ等を刺激し走化性およびプロスタグランジン産生を増大させ、あるいは、多形核白血球を浸潤させる。IL-1は等電点の異なる二つの型IL-1 α およびIL-1 β が存在し、各々分子量17500で、アミノ酸レベルで26%の相同性を示す(March et al., Nature 1985, 315, 641)。いずれの蛋白も分子量31000の前駆体として合成され、それらが変換をうけ成熟体に変換される。両蛋白ともに同じ受容体に結合し、種および組織特異的な反応を惹起する(Dinarello, Blood 1991, 77, 1627)が、IL-1 α 前駆体、および成熟体が双方ともに生物活性を示すのに対し、IL-1 β 前駆体は全く生物活性を示さず、受容体に蛋白が結合し生物活性を発現するためには、成熟体への変換が必要である(Mosley et al., J. Biol. Chem. 1987, 262, 2941)。IL-1 β 前駆体からIL-1 β 成熟体への変換は細胞質蛋白であるIL-1 β 変換酵素(以下ICEと略称する)が司っており、この酵素はヒト単球細胞THP.1より単離され(Cenetti et al., Science 1992, 256, 97; Miller et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 18062)、遺伝子がクローニングされている(Thornberry et al., Nature 1992, 356, 768)。ICEは既知のシステインプロテアーゼであり、IL-1 β 前駆体をAsp27-Gly28とAsp116-Ala117の二カ所で切断する。すなわち、ICE活性を阻害することによりIL-1 β 前駆体からIL-1 β 成熟体への変換が妨げられ、IL-1 β の活性を阻害することができる。それゆえICE阻害剤が治療薬剤として有効であり得る疾病とし

ては、IL-1 β の過剰産生が原因と考えられる疾病、例えば、慢性関節リウマチ、脳炎、炎症性腸疾患、肺炎、乾癬、低血圧性ショック、アルツハイマー病、敗血症ショック、糖尿病、糸球体腎炎、肝炎、クローン病、歯周炎、T細胞の関与する自己免疫疾患および再灌流傷害などを挙げることができる。最近のいくつかの報告において、ICEとその類似蛋白はアポトーシスを含めた細胞死の機構において重要な位置を占めていることがしめされている(Evan, Chemistry and Biology 1994, 1, 137)。このアポトーシスの阻害剤は細胞死の過剰な疾患の治療に有用である。それらの例としては神経変性疾患、AIDSなどが挙げられる。ICEにより切断されるIL-1 β 前駆体の構造において、切断部位のAsp116からN末端側へかけての4アミノ酸からなるペプチド(Tyr-Val-Ala-Asp)が、ICEに高い親和性を持つことが知られており、この構造に基づいて多くの阻害剤が合成されている(Ator et al., Current Pharmaceutical Design, 1995, 1, 191)。例えば、Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-H(Thornberry et al., 1992(前出))、あるいはAc-Tyr-Val-Ala-Asp-CH₂O C(=O)Ar(Thornberry et al., Biochemistry, 1994, 33, 3934)など、C末端部位に求電子性の高いカルボニル基を持つ化合物が強いICE阻害活性を示すことが報告されている。さらに非ペプチド化の試みとして、バリンあるいはアラニンを他の環状構造で置き換えた化合物がICE阻害活性、あるいはIL-1 β 産生阻害活性を有することが開示されている(EP 618223, WO 93/09135, WO95/26958, WO 95/33751, WO 95/35308等)。一方、アラニン部位の構造に注目した場合、このアミノ酸の窒素原子上にメチルを持つ化合物Ac-Tyr-Val-NMe-Ala-Asp-HがICE阻害活性を示すことが報告されている(Mulligan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 2359)。しかし、この化合物のICE阻害活性はメチル基の置換していない化合物と比較して弱いものであり、さらに窒素原子上の

置換基はメチル基が記載されているのみである。また、WO97/22618にはICE阻害活性を有する化合物としてグリシンの窒素原子上にアリールメチル基を有する化合物が開示されているが、炭素数が2以上の置換基を有する化合物は開示されていない。

【0003】

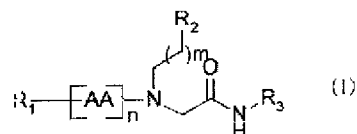
【発明が解決しようとする課題】ICE阻害剤としては、上記の化合物の他多数の化合物が知られているが、これらのICE阻害作用はなお不十分であった。本発明の目的は、新規なアルキル置換グリシン誘導体及びその塩を提供すること、更にはこれらを含む医薬を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、炭素数2以上のアルキル置換されたグリシン誘導体がICEに強い阻害活性を有することを見出し本発明を完成させるに至った。

【0005】即ち、本発明は下記一般式(1)で示されるアルキル置換グリシン誘導体又はその塩

【化4】

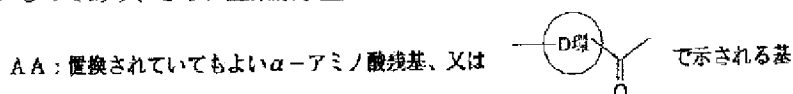


(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R_1 : R_{11} - B - CO - , 又は R_{11} - B - SO₂ - 基

R_{11} : 水素原子、アリール、又はヘテロアリール基
B : 低級アルキレン、低級アルケニレン、一低級アルキレン-O-、又は一低級アルケニレン-O-基

【化5】

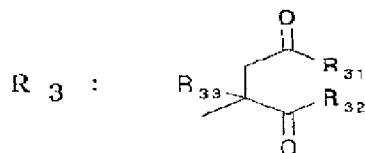


D環：芳香族炭化水素環、シクロアルカン、又は、飽和或いは不飽和ヘテロ環

n : 0-2の整数

m : 1-5の整数

R_2 : 水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アル

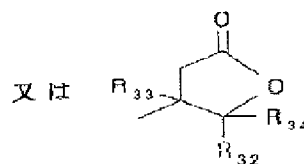


R_{31} : -NR₃₅R₃₆、又は-O-R₃₈基

R_{32} : 水素原子、ヘテロアリール、低級アルキル、一O-低級アルキル、一O-低級アルキレン-アリール又は-CH₂-X-R₃₉基

ケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシル、又は低級アルキル-O-CO-基

【化6】



R_{33} : 水素原子、又は低級アルキル基

R_{34} : ヒドロキシ、一O-低級アルキル、又は一O-低級アルキレン-アリール基

R_{36} : 水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、一O-

低級アルキル、アリール、一低級アルキレンーアリール、一〇ーアリール、一〇ー低級アルキレンーアリール、又は $-SO_2-R_{37}$ 基

R_{37} ：低級アルキル、アリール、又は一低級アルキレンーアリール基

R_{38} ：水素原子、アルキル、アリール、一低級アルキレンーアリール、又はヘテロアリール基

R_{39} ：水素原子、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ アリール、 $-SO_2-R_{37}$ 、 $-P(O)-(R_{37})_2$ 、又は脂環式基

X：結合、酸素原子、硫黄原子、又は NR_{40}

R_{35} 及び R_{40} ：水素原子、低級アルキル、又はアリール基)

更に上記アルキル置換グリシン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬に関する。

【0006】

【発明の実施の形態】一般式(I)で示される化合物についてさらに説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられ、好ましくは炭素数1乃至3個のアルキル基である。「アルキル基」とは前記低級アルキル基に、更に、炭素数が7〜12の直鎖又は分岐状のアルキル基を加えたものを意味する。「低級アルキレン基」は、炭素数1乃至6の低級アルキレン基であり、具体的には、メチレン、エチレン等が挙げられる。「低級アルケニレン基」は炭素数2乃至6の低級アルケニレン基であり、具体的にはビニレン、プロペニレン等が挙げられる。「低級アルキニル基」は炭素数2乃至6の低級アルキニル基であり、具体的にはエチニル、プロピニル等が挙げられる。「アリール基」とは、芳香族炭化水素環の1価基であり、炭素数6〜12のものが好ましく、たとえばフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチルなどがあげられる。

【0007】「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至4

個を含む5又は6員ヘテロアリール基、又はこのヘテロアリール基がベンゼン環或いはヘテロアリールと縮合した2環系ヘテロアリール基を意味し、該ヘテロアリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、フラザン、ジオキサゾール、オキサジン、オキサジアジン、ジオキサジン等が挙げられ、ベンゼン環と縮合したヘテロアリールとしてはインドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾフラザン等の1価基が挙げられる。また、ヘテロアリールと縮合したヘテロアリールとして、イミダゾピリジン、ピリドピリミジン、インドリジン、ピリドピラジン等の1価基が挙げられる。好ましい環は、ビリジン、ピリミジン、インドール、キノリン、チオフェン、フラン等である。また、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。好ましくは塩素原子又は臭素原子である。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、上記低級アルキル基が1又は2置換したアミノ基を意味する。

「シクロアルキル基」は炭素数3〜7からなる単環系3〜7員脂環状炭化水素基が好ましく、たとえばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。「脂環式基」は炭素数3〜10からなる架橋を有する3〜7員脂環状炭化水素基であり、たとえばノルボルニル基、アダマンチル基などがあげられる。「飽和ヘテロ環」とは、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1乃至4個有していても良い5又は6員の飽和ヘテロ環を意味し、具体的にはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピラゾリジン、イソキサゾリジン、イソチアゾリジン、ベルヒドロピリダジン、ベルヒドロピリミジン、トリアゾリジン、ジオキサゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン環等が挙げられる。また、これらがベンゼン環と縮合していてもよく、例えば、テトラヒドロキノリン環、インドリン環等が挙げられる。好ましくは他のヘテロ原子として、窒素原子若しくは酸素原子を有する5又は6員飽和ヘテロ環であり、モルホリン、ピペリジン環が好ましい。

【0008】「不飽和ヘテロ環」は上記飽和ヘテロ環の任意の位置に二重結合を有する基である。「置換されていてもよい α -アミノ酸残基」は種々の置換基を有していてもよい α -アミノ酸のN末から1個のHを、C末からOHを除去した残基を意味し、その α -アミノ酸とは、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、リジン、スレオニン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、プロリン等が挙げられる。また、こ

これらの α 炭素原子は、上記アリール、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。上記の低級アルキル、アルキル、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、飽和或いは不飽和ヘテロ環及び脂環式基は、置換されていてもよく、好ましい置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキル- O -、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、低級アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -基が挙げられる。本発明化合物は基の種類によっては、光学異性体（光学活性体、ジアステレオマー等）が存在する。また、本発明化合物はアミド結合を有する化合物もあり、アミド結合に基づく互変異性体も存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混合物も包含される。

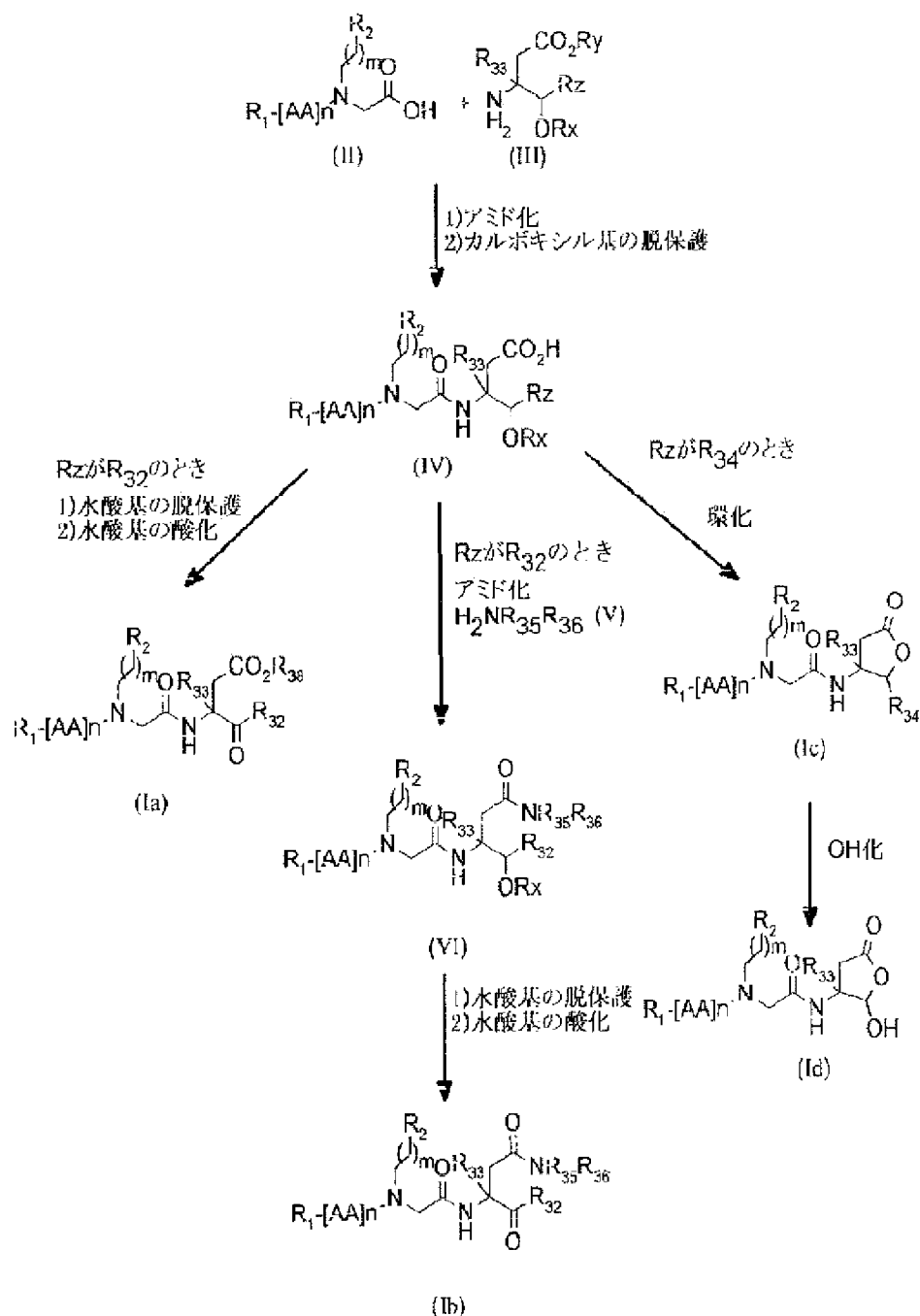
【0009】本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。本発明にはこれらの塩も含まれ、酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ素水素酸、硫酸、硝酸、リン酸

等の鉱酸の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができ、これらの物質も本発明に包含される。

【0010】製造法

【0011】

【化7】



(式中のR_xは水酸基の保護基、R_yはカルボキシル基の保護基、R_zはR₃₂又はR₃₄を意味する。その他の記号は前述と同様である。)

【0012】(アミド化)カルボン酸化合物を、不活性溶媒(塩化メチレン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど)中、-20~60℃で、酸ハライド法、混合あるいは対称酸無水物法、活性エステル法、縮合剤[1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(WSC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)など]法などにより、

トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の塩基存在下または非存在下にアミノ化合物と縮合することにより行う。

(カルボキシル基の脱保護)カルボキシル基の保護基としては、tert-ブチル基やベンジル基などのアルキルエステルが用いられるが、容易かつ選択的に除去できればこれらに限定されるものではない。アルキルエステル基の加水分解は適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなど)中、酸またはアルカリ性条件下、0~80℃で行う。tert-ブチルエステル基の場合は、不活性溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジ

クロエタン、ジオキサン、酢酸エチルなど)中あるいは無溶媒で、0〜50℃で、酸(トリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸など)で処理することによっても行うことができる。ベンジルエステルの場合、適当な溶媒(メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなど)中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素雰囲気下あるいはギ酸アンモニウム存在下での水素添加反応によっても行うことができる。

【0013】(水酸基の脱保護)水酸基の保護基としては、好ましくはアシル基やアルキルシリル基であるが、容易かつ選択的に除去できればこれらに限定されるものではない。アルキルシリル基の除去は、適当な溶媒(塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチルなど)中、フッ化水素・ピリジン錯体、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフッ化物塩あるいは塩化水素などの酸により行う。カルボン酸エステルの場合にはカルボキシ基の脱保護で述べた方法によって脱保護反応を行う。

(水酸基の酸化)水酸基の酸化反応は、Dess-Martin酸化や、三酸化硫黄・ピリジン錯体または塩化オキサリルなどによる活性化DMSOによる酸化などが用いられる。反応は、適当な溶媒(塩化メチレン、ジクロロエタンなど)中、必要に応じて酸(ジクロロ酢酸など)あるいは塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなど)の存在下、−80℃〜100℃で行うことができる。

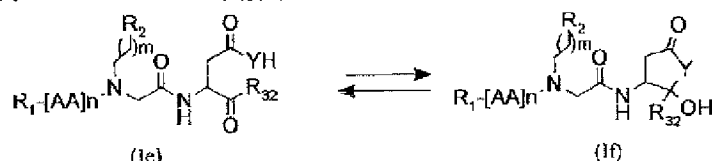
(環化)カルボン酸を不活性溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジオキサン、酢酸エチルなど)中あるいは無溶媒で、−50〜30℃で、酸(トリ

フルオロ酢酸、ギ酸、塩酸など)で処理することにより行うことができる。

(OH化)適当な溶媒(水または含水系の有機溶媒)中、0〜50℃で、酸(トリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸など)または、アルカリ性条件下に処理することにより、目的の化合物を得ることができる。一般式(IV)で示される化合物は、上記の水酸基の脱保護、次いで水酸基の酸化を行うことにより、 R_{36} が水素原子であるカルボン酸化合物を得ることができる。また、 R_{36} が水素原子以外のエステル化合物は、一般式(IV)で示される化合物を、アルコール化合物又はハライド等によりエステル化してから水酸基の脱保護次いで酸化をおこなうことにより本発明化合物(Ia)を得ることができる。

【0014】このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、本発明化合物(I)において、 R_{35} 又は R_{36} が水素原子の場合は、下記の平衡が存在する。

【化8】



(式中、Yは酸素原子又は NR_{36} を示す。その他の記号は前述と同様である。)

本発明には、上記の平衡によって生じる化合物も含まれる。

【0015】本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、

1日につき0.1〜1.000mg、好ましくは0.5〜200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき0.01〜500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間〜24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩

壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0016】

【実施例】次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

【0017】参考例1

N-(3-シアノプロピル)グリシン エチルエステル
グリシン エチルエステル 一塩酸塩62.2gのアセトニトリル450ml溶液に4-プロモブチロニトリル13.2g、炭酸カリウム74.0g及び臭化テトラブチルアンモニウム2.67gを加え、室温で1時間攪拌した後、さらに60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水300mlを加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=95/5）で精製して、標題化合物13.8gを黄色油状物として得た。以下、参考例1と同様にして合成した。

参考例2

N-ブチルグリシン エチルエステル

【0018】参考例3

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]グリシン エチルエステル

プロモ酢酸エチル3.34gのテトラヒドフラン50ml溶液にトリエチルアミン2.43g及び3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン2.50gを加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=50/1）で精製して、標題化合物1.59gを淡黄色油状物として得た。

参考例4

N-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリル)-N-(3-シアノプロピル)グリシン エチルエステル
N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン9.69gのジメチルホルムアミド100ml溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール6.03g、N-メチルモルホリン4.90ml、1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド 一塩酸塩8.59g及びN-(3-シアノプロピル)グリシン エチルエステル6.90gを加え、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200mlを加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=98/2~97/3）で精製して、標題化合物10.1gを無色油状物として得た。以下、参考例4と同様にして合成した。

参考例5

N-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリル)-N-ブチルグリシンエチルエステル

参考例6

N-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリル)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]グリシン エチルエステル

【0019】参考例7

N-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]グリシン エチルエステル
N-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリル)-N-(3-シアノプロピル)グリシン エチルエステル5.00gの塩化メチレン25ml溶液にトリフルオロ酢酸25mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液にベンゼン50mlを加えた後、溶液を減圧下濃縮し、この操作を再度繰り返した。得られた残渣をクロロホルム50mlに溶解し、この溶液に塩化-2-ナフトイル2.57gを加え、反応液を4℃に冷却した後、トリエチルアミン3.76mlを加え、10分間攪拌した。反応液に飽和食塩水100mlを加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=95/5）で精製して、標題化合物1.59gを淡黄色油状物として得た。

ム/メタノール=98/2)で精製して、標題化合物5.17gを無色油状物として得た。以下、参考例7と同様にして合成した。

参考例8

N-ブチル-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシン エチルエステル

参考例9

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシン エチルエステル

【0020】参考例10

N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]-N-[3-(テトラゾール-5-イル)プロピル]グリシン エチルエステル

N-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシン エチルエステル2.50gのジメチルホルムアミド15ml溶液に、塩化アンモニウム376mg及びアジ化ナトリウム460mgを室温に加え、100℃で24時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル100mlで希釈した後、1M塩酸及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=98/2-96/4)で精製して、標題化合物1.26gを無色アモルファスとして得た。また未反応のN-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシン エチルエステル1.22gを回収した。

【0021】参考例11

N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]-N-[3-(2-トリフェニルメチル-2H-テトラゾール-5-イル)プロピル]グリシン エチルエステル
N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]-N-[3-(テトラゾール-5-イル)プロピル]グリシン エチルエステル1.05gのクロロホルム20ml溶液に、トリエチルアミン0.345ml及び塩化トリフェニルメタン0.691gを加え、室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルム100mlで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエーテルで洗浄して標題化合物1.81gを無色アモルファスとして得た。

【0022】

参考例12 (3S, 4RS)-3-({N-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシル} アミノ)-4-ヒドロキシ-5-フェノキシペンタン酸 tert-ブチルエステル

N-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシン エチルエステル2.00gのメタノール30ml溶液に1規定水酸化ナトリウ

ム水溶液7.08mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液にクエン酸2.10gの水溶液30mlを加えpHを約4に調整し、溶液を水100mlで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣(1.40g)のうちの581mg及び(3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-フェノキシペンタン酸 tert-ブチルエステル414mgより、参考例4と同様にして、標題化合物683mgを無色アモルファスとして得た。以下、参考例12と同様にして合成した。

参考例13

N-ブチル-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシン参考例14

(3S, 4RS)-3-({N-ブチル-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシル} アミノ)-4-ヒドロキシ-5-フェノキシペンタン酸tert-ブチルエステル

参考例15

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシン

参考例16

(3S, 4RS)-4-ヒドロキシ-3-({N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシル} アミノ)-5-フェノキシペンタン酸 tert-ブチルエステル

【0023】参考例17

(3S)-3-({N-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシル} アミノ)-4-オキソ-5-フェノキシペンタン酸 tert-ブチルエステル

(3S, 4RS)-3-({N-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシル} アミノ)-4-ヒドロキシ-5-フェノキシペンタン酸 tert-ブチルエステル183mgの塩化メチレン溶液に、氷冷下、Dess-Martin試薬353mgを加えた。1時間反応させた後、Dess-Martin試薬をさらに50mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液30mlを加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=98/2)で精製して、標題化合物180mgを無色油状物として得た。以下、参考例17と同様にして合成した。

参考例18

(3S)-3-({N-ブチル-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリン]グリシル} アミノ)-4-オキ

ソ-5-フェノキシペンタン酸 tert-ブチルエステル
参考例19

3-({N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)
プロピル]-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バ
リル]グリシル(アミノ)-4-オキソ-5-フェノキシ
ペンタン酸 tert-ブチルエステル

以下、参考例12および17と同様にして合成した。

参考例20

(3S)-3-({N-[N-(2-ナフトイル)-L-
-バリル]-N-[3-(2-トリフェニルメチル-2
H-テトラゾール-5-イル)プロピル]グリシル}ア
ミノ)-4-オキソ-5-フェノキシペンタン酸 tert-
ブチルエステル

【0024】以下の表にこれらの参考例の物性値を示
す。

【表1】

参考例 番号	¹ H-NMR(TMS 内部標準)
1	δ(CDCl ₃):1.29(3H,t,J=7.4Hz),1.82(2H,t,J=7.0Hz,J=6.6Hz),2.48 (2H,t,J=7.0Hz),2.76(2H,t,J=6.6Hz),3.39(2H,s),4.20(2H,q,J=7.4Hz)
2	δ(CDCl ₃):0.97(3H,t,J=7.4Hz),1.28(3H,t,J=7.4Hz),1.32-1.53(4H,m), 2.61(1H,t,J=7.0Hz),3.41(2H,d,J=8.1Hz),4.20(2H,q,J=7.4Hz)
3	δ(CDCl ₃):1.28(3H,t,J=6.9Hz),1.88-1.97(2H,m),2.59(2H,t,J=6.5Hz), 3.64(2H,s),4.06(2H,t,J=6.9Hz),4.19(2H,q,J=6.9Hz),6.92(1H,t,J=1.2H z),7.06(1H,t,J=1.2Hz),7.48(1H,s)
4	δ(CDCl ₃):0.85-1.08(6H,m),1.23-1.33(3H,m),1.43(9H,s),1.80-2.18 (3H,m),2.37-2.52(2H,m),3.42-3.85(3H,m),3.73-4.55(4H,m),5.00- 5.20(1H,m)
5	δ(CDCl ₃):0.89-1.02(9H,m),1.26(3H,t,J=7.2Hz),1.31-1.59(4H,m), 1.43(9H,s),1.93-2.04(1H,m),3.30-3.35(1H,m),3.45-3.53(1H,m), 3.70(1H,d,J=17.1Hz),4.18(2H,q,J=7.2Hz),4.16-4.23(1H,m),4.41 (1H,d,J=17.1Hz),4.38-4.51(1H,m),5.19(1H,t,J=9.3Hz)
6	δ(CDCl ₃):0.92-0.95(6H,m),1.26(3H,t,J=7.2Hz),1.43(9H,s),1.91-2.23 (3H,m),3.23-3.72(3H,m),3.95-4.44(6H,m),5.10-5.13(1H,m),6.95-7.01 (1H,m),7.05-7.08(1H,m),7.49-7.51(1H,m)
7	δ(CDCl ₃):0.90-1.42(9H,m),1.80-2.65(5H,m),3.40-4.55(6H,m),4.68- 5.18(1H,m),6.85-7.10(1H,m),7.45-7.68(2H,m),7.65-8.05(4H,m), 8.31(1H,s)
8	δ(CDCl ₃):0.99(3H,t,J=7.3Hz),1.05(3H,d,J=6.6Hz),1.13(3H,d, J=6.6Hz),1.27(3H,t,J=7.2Hz),1.37-1.69(4H,m),2.20-2.26(1H,m),3.36- 3.61(2H,m),3.75(1H,d,J=16.8Hz),4.20(2H,q,J=7.3Hz),4.43(1H,d,J=16 .8Hz),5.16(1H,m),7.03(1H,d,J=8.8Hz),7.51-7.59(2H,m),7.86-7.95 (4H,m),8.33(1H,s)
9	δ(DMSO-d ₆):0.81-0.95(6H,m),1.17-1.21(3H,m),1.88-2.20(3H,m), 3.23-3.72(3H,m),3.90-4.76(5H,m),5.10-5.13(1H,m),6.85-6.89(1H,m), 7.14-7.21(1H,m),7.59-7.64(2H,m),7.95-8.02(3H,m),8.29-8.30(1H,m), 8.51-8.75(2H,m)
10	δ(CDCl ₃):1.00-1.08(6H,m),1.24-1.34(3H,m),1.94-2.42(3H,m),2.99- 3.70(4H,m),3.79-4.30(3H,m),4.36-4.81(1H,m),4.83-4.90(1H,m),7.53- 7.64(2H,m),7.84-7.97(4H,m),8.33-8.38(1H,m)
11	δ(CDCl ₃):0.99-1.10(6H,m),1.21-1.32(3H,m),2.00-2.25(3H,m),2.89- 3.76(5H,m),4.11-4.20(2H,m),4.30-4.42(1H,m),4.84-5.14(1H,m),7.07- 7.37(1.5H,m),7.50-7.58(2H,m),7.82-7.94(4H,m),8.28-8.31(1H,m)
12	δ(CDCl ₃):1.04-1.13(6H,m),1.37-1.43(9H,m),1.89-2.74(7H,m),3.35- 4.92(9H,m),6.82-6.96(3H,m),7.17-7.26(2H,m),7.50-7.64(2H,m),7.75- 7.93(4H,m),8.23-8.31(1H,m)

【0025】

【表2】

参考例 番号	¹ H-NMR(CMS 内部標準)
13	δ(CDCl ₃):0.90(3H,t,J=7.2Hz),1.00(3H,d,J=6.6Hz),1.06(3H,d,J=6.6Hz),1.25-1.70(4H,m),2.12-2.23(1H,m),3.50-3.57(2H,m),3.88(1H,d,J=17.3Hz),4.33(1H,d,J=17.3Hz),5.13(1H,m),7.24(1H,d,J=10.6Hz),7.49-7.58(2H,m),7.78-7.93(4H,m),8.34(1H,s)
14	δ(CDCl ₃):0.86-1.00(3H,m),1.06-1.12(6H,m),1.33-1.80(4H,m),1.41(9H,s),2.10-2.25(1H,m),2.55-2.67(4H,m),3.52-3.57(2H,m),3.89-4.09(4H,m),4.30-4.50(1H,m),4.90-5.00(1H,m),6.79-6.94(4H,m),7.17-7.26(m,3H),7.49-7.59(2H,m),7.82-7.90(4H,m),8.22-8.31(1H,m)
15	δ(DMSO-d ₆):0.90-0.98(6H,m),1.91-2.23(3H,m),3.23-3.70(3H,m),3.81-4.69(4H,m),7.60-7.80(5H,m),7.95-8.05(3H,m),8.51-8.53(1H,m),8.68-8.76(1H,m),9.00-9.07(1H,m)
16	δ(CDCl ₃):0.90-1.09(6H,m),1.36-1.45(9H,m),1.50-2.75(5H,m),3.00-4.41(10H,m),4.68-4.78(1H,m),6.84-6.92(3H,m),7.06-7.26(8H,m),7.54-7.61(1H,m),7.83-7.88(3H,m),8.24-8.30(1H,m)
17	δ(CDCl ₃):1.01-1.13(6H,m),1.37-1.41(9H,m),1.90-2.30(3H,m),2.34-2.56(2H,m),2.80-3.04(2H,m),3.60-4.20(4H,m),4.70-5.00(4H,m),6.75-7.00(3H,m),7.20-7.28(2H,m),7.50-7.61(2H,m),7.78-7.94(4H,m),8.22-8.31(1H,m)
18	δ(CDCl ₃):0.91-1.03(3H,m),1.06-1.11(6H,m),1.35(3H,s),1.39(6H,s),1.57-1.75(4H,m),2.20-2.30(1H,m),2.76-3.03(2H,m),3.54-3.56(2H,m),4.07(2H,s),4.70-5.06(4H,m),6.83-6.96(4H,m),7.20-7.38(3H,m),7.51-7.59(2H,m),7.80-7.93(4H,m),8.29-8.33(1H,m)
19	δ(CDCl ₃):0.91-1.08(6H,m),1.32-1.41(9H,m),2.03-2.45(2H,m),2.75-3.00(2H,m),3.25-3.70(2H,m),3.84-4.35(5H,m),4.71-4.95(4H,m),6.84-6.92(3H,m),7.06-7.27(7H,m),7.45-7.59(3H,m),7.84-7.91(3H,m),8.31(1H,s)
20	δ(CDCl ₃):1.00-1.06(6H,m),1.33-1.37(9H,m),2.00-2.30(3H,m),2.70-3.07(4H,m),3.65-3.80(2H,m),3.94-4.35(2H,m),4.70-5.00(4H,m),6.82-6.93(3H,m),7.06-7.12(5H,m),7.15-7.25(2H,m),7.25-7.34(10H,m),7.48-7.58(2H,m),7.76-7.90(4H,m),8.25-8.31(1H,m)

【0026】実施例1

(3S)-3-({N-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]グリシル} アミノ)-4-オキソ-5-フェノキシペンタン酸
(3S)-3-({N-(3-シアノプロピル)-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]グリシル} アミノ)-4-オキソ-5-フェノキシペンタン酸 tert-ブチルエステル70mgの塩化メチレン3ml溶液にトリフルオロ酢酸2mlを加え、室温で3時間撹拌した。反応液にベンゼン20mlを加え、減圧下濃縮し、この操作を再度繰り返した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=85/15)で精製して、標題化合物55mgを淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR:(DMSO-d₆) δ:0.87-1.04(6H,m),1.75-2.78(7H,m),3.25-3.70(2H,m),3.70-4.25(2H,m),4.52-5.10(4H,m),6.83-6.95(3H,m),7.18-7.27(2H,m),7.53-7.65(2H,m),7.93-8.05(4H,m),8.49-8.72(1H,m)

IR(KBr): 2249,1736,1637,1626,1599,1576cm⁻¹

以下、実施例1と同様にして合成した。

実施例2

(3S)-3-({N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]-N-[3-(テトラゾール-5-イル)プロピル]グリシル} アミノ)-4-オキソ-5-フェノキシペンタン酸

¹H-NMR:(DMSO-d₆) δ:0.88-1.03(6H,m),1.75-2.80(7H,m),3.60-3.70(2H,m),3.90-4.25(2H,m),4.50-5.20(4H,m),6.80-6.97(3H,m),7.15-7.28(2H,m),7.52-7.63(2H,m),7.92-8.03(4H,m),8.38-8.77(1H,m)

IR(KBr): 1736,1637,1626,1599,1578cm⁻¹

【0027】実施例3

(3S)-3-({N-ブチル-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]グリシル} アミノ)-4-オキソ-5-フェノキシペンタン酸

¹H-NMR:(DMSO-d₆) δ:0.83-0.99(9H,m),1.20-1.70(4H,m),2.20-2.30(1H,m),2.60-2.80(2H,m),3.20-3.84(3H,m),4.11-4.21(1H,m),4.50-5.11(3H,m),6.85-6.90(3H,m),7.19-7.23(m,2H),7.58-7.63(2H,m),7.90-8.01(4H,m),8.52(1H,s),8.52-8.75(1H,m),12.5(1H,Brs)

IR(KBr): 1736,1637,1626,1529cm⁻¹

実施例4

3-({N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-N-[N-(2-ナフトイル)-L-バリル]グリシル} アミノ)-4-オキソ-5-フェノキシペンタン酸 トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR:(DMSO-d₆) δ:0.90-0.96(6H,m),1.90-2.35(2H,m),2.60-2.85(2H,m),3.20-3.60(2H,m),3.76-3.80(1H,m),4.00-4.20(4H,m),4.50-5.20(4H,m),6.84-6.91(3H,m),7.15-7.41(3H,m),7.52-7.70(3H,m),7.96-8.14(4H,m),8.51(1H,s),8.60-8.80(1H,m)

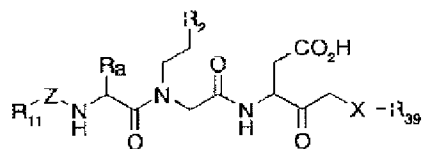
IR(KBr): 1734, 1678, 1637, 1533, 1498cm⁻¹

【0028】前記の実施例以外に以下に本発明の別の化合物を表に示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて合成すること

ができ、特別の実験を必要とするものではない。なお、表中、Meはメチル、Prはプロピル、Buはブチル、Phはフェニルを意味する。

【0029】

【表3】



No.	R ₁₁	Z	R _a	R ₂	XR ₃₉
1	2-Naphthyl	CO	2-Pr	H	OPh
2	2-Naphthyl	CO	2-Pr	Pr	OPh
3	2-Naphthyl	CO	2-Pr	2-Pr	OPh
4	2-Naphthyl	CO	2-Pr	2-Bu	OPh
5	2-Naphthyl	CO	2-Pr	sec-Bu	OPh
6	2-Naphthyl	CO	2-Pr	tert-Bu	OPh
7	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CH=CH ₂	OPh
8	2-Naphthyl	CO	2-Pr	C≡CH	OPh
9	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CN	OPh
10	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CH ₂ CH ₂ CN	OPh
11	2-Naphthyl	CO	2-Pr		OPh
12	2-Naphthyl	CO	2-Pr		OPh
13	2-Naphthyl	CO	2-Pr		OPh
14	2-Naphthyl	CO	2-Pr		OPh
15	2-Naphthyl	CO	2-Pr		OPh
16	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CH ₂ CH ₂ NH ₂	OPh
17	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CH ₂ CO ₂ H	OPh
18		CO	2-Pr		OPh
19		CO	2-Pr		OPh
20		CO	2-Pr		OPh

【0030】

【表4】

No.	R ₁₁	Z	R _a	R ₂	XR _{3a}
21		CO	2-Pr		OPh
22		CO	2-Pr		OPh
23	2-Naphthyl	SO ₂	2-Pr		OPh
24	2-Naphthyl	SO ₂	2-Pr		OPh
25	2-Naphthyl	CO	tert-Bu		OPh
26	1-Naphthyl	CO	tert-Bu		OPh
27		CO	tert-Bu		OPh
28		CO	tert-Bu		OPh
29		CO	tert-Bu		OPh
30	2-Naphthyl	CO	2-Pr		OPh
31	1-Naphthyl	CO	2-Pr		OPh
32	2-Naphthyl	CO	2-Pr		

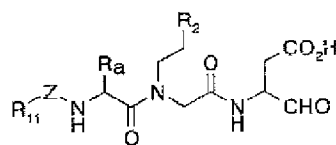
【0031】

【表5】

No.	R ₁₁	Z	R _a	R ₂	XR _{3a}
33	2-Naphthyl	CO	2-Pr		
34	2-Naphthyl	CO	2-Pr		
35	2-Naphthyl	CO	2-Pr		
36	2-Naphthyl	CO	2-Pr		
37	2-Naphthyl	CO	2-Pr		O(CH ₂) ₇ CH ₃

【0032】

【表6】



No.	R ₁₁	Z	R _a	R ₂
38	2-Naphthyl	CO	2-Pr	Me
39	2-Naphthyl	CO	2-Pr	Pr
40	2-Naphthyl	CO	2-Pr	2-Pr
41	2-Naphthyl	CO	2-Pr	2-Bu
42	2-Naphthyl	CO	2-Pr	sec-Bu
43	2-Naphthyl	CO	2-Pr	tert-Bu
44	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CH=CH ₂
45	2-Naphthyl	CO	2-Pr	C≡CH
46	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CN
47	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CH ₂ CH ₂ CN
48	2-Naphthyl	CO	2-Pr	
49	2-Naphthyl	CO	tert-Bu	CH ₂ CN
50	1-Naphthyl	CO	tert-Bu	
51		CO	tert-Bu	CH ₂ CN
52		CO	tert-Bu	
53		CO	tert-Bu	
54		CO	tert-Bu	CH ₂ CN
55		CO	tert-Bu	

【0033】

【表7】

No.	R ₁₁	Z	R ₉	R ₂
56	2-Naphthyl	CO	2-Pr	
57	2-Naphthyl	CO	2-Pr	
58	2-Naphthyl	CO	2-Pr	
59	2-Naphthyl	CO	2-Pr	
60	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CH ₂ CH ₂ NH ₂
61	2-Naphthyl	CO	2-Pr	CH ₂ CO ₂ H
62		CO	2-Pr	
63		CO	2-Pr	
64		CO	2-Pr	
65		CO	2-Pr	
66		CO	2-Pr	
67	2-Naphthyl	SO ₂	2-Pr	
68	2-Naphthyl	SO ₂	2-Pr	
69	1-Naphthyl	CO	2-Pr	

【0034】

【発明の効果】本発明化合物は、強いICE阻害作用を示す化合物である。従って、本発明化合物は、慢性関節リウマチ、脳炎、炎症性腸疾患、肺炎、乾癆、低血圧性ショック、アルツハイマー病、敗血症ショック、糖尿病、糸球体腎炎、肝炎、クローン病、歯周炎、T細胞の関与する自己免疫疾患および再灌流傷害など、また、神経変性疾患、AIDSにも有用である。本発明化合物のICEに対する作用は、次の様にして評価され、確認されたものである。

【0035】1. IL-1 β 変換酵素阻害活性

IL-1 β 変換酵素反応液(20 mM HEPES・水酸化ナトリウム緩衝液pH 7.5、10 %スクロース、1 mM EDTA、1 % CHAPSおよび2.5 mM DTTを含む)を調製した。種々の濃度の被験化合物(本発明化合物)あるいは反応液(60 μ l)、ヒト組み換え型IL-1 β 変換酵素液(60 μ l)および種々の濃度のAc-Tyr-Val-Ala-Asp-AFC溶液(180 μ l)を加えて37 $^{\circ}$ Cにて反応させた。励起波長 395 nmおよび測定波長 515 nmで蛍光強度を測定することにより、IC₅₀値を算出した。なお、上記実験方法中HEPESは4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸、EDTAはエチレンジアミン四酢酸、CHAPSは3-[(3-コラミドプロピル)-ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホン酸、DTTはジ

チオスレイトールおよびAc-Tyr-Val-Ala-Asp-AFCはアセチル-L-チロシル-L-バリン-L-アラニル-L-アスパラギン酸-4-トリフルオロクロマリル-7-アミドを表わす。

【0036】2. IL-1 β 産生阻害作用

ヘパリン処理した正常人末梢血をデキストランに混合し赤血球を除去後、フィコール・パークに重層し遠心操作により単核球を分離し、分離した単核球細胞を5 %牛胎児血清、100 U/mlペニシリン、100 μ g/mlストレプトマイシン、20 μ Mメルカプトエタノールを加えたRPMI-1640培地(ギブコ社)に浮遊させて細胞数1 \times 10⁶ cell/mlに調製した。調製した細胞浮遊液1 ml、および被験化合物(本発明化合物)の上記培地溶液100 μ lをマイクロプレート(平底24穴、住友ベークライト社)に添加し、5 % CO₂インキュベーターで15分培養後、リポ多糖(E.coli serotype 055:B5コスモバイオ社)を最終濃度20 μ g/mlで加え、24時間培養した。被験化合物の培地溶液は検体をDMSOで溶解後、DMSOの最終濃度が0.1 %以下になるように上記培地溶液で希釈することにより調製した。培養後細胞上清中でIL-1 β (pg/ml)をELISAキット(ケイマン社)で測定し、50 %抑制率(IC₅₀値、 μ M)を算定した。その結果本発明化合物は、強いICE阻害作用を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
 A 6 1 K 31/415
 A C S
 A C V
 A D P
 31/42 A C J
 31/425 A D A
 A E D
 38/00
 C 0 7 D 521/00

F I
 A 6 1 K 31/415 A C S
 A C V
 A D P
 31/42 A C J
 31/425 A D A
 A E D
 C 0 7 D 521/00
 A 6 1 K 37/02

(72)発明者 米徳 康博
 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
 式会社内

(72)発明者 寺井 嘉哉
 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
 式会社内
 (72)発明者 竹内 誠
 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
 式会社内